

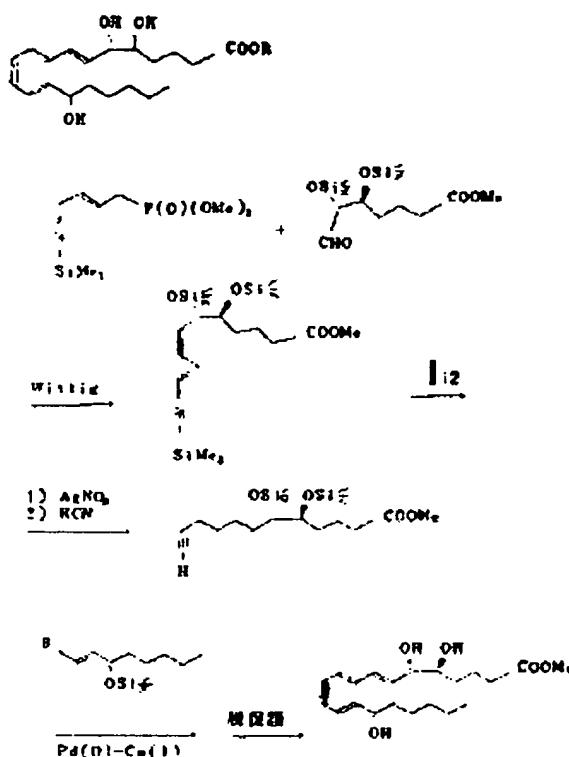
WOUND HEALING PROMOTER

Patent number: JP63017825
 Publication date: 1988-01-25
 Inventor: OTSU AKIRA; others: 02
 Applicant: TEIJIN LTD
 Classification:
 - international: A61K31/20; A61K31/23
 - european:
 Application number: JP19860162043 19860711
 Priority number(s):

Abstract of JP63017825

PURPOSE: To obtain a wound healing promoter, containing a specific fatty acid as an active ingredient, having vascularization action and effective in treating wounded humans or nonhuman animals.

CONSTITUTION: A wound healing promoter containing a fatty acid expressed by formula I (R is H, 1-10C alkyl or 1 equivalent cation) as an active ingredient. Preferred examples of the compound expressed by formula I include methyl (5S,6S,15S) trihydroxyeicosa-7,9,13-trien-11-ynoate, etc. The compound expressed by formula I (R is Me) can be produced as shown in the reaction formulas and administered for treating post-operative incised wounds of patients, cuts, lacerations, abrasions, etc., caused by traffic accidents, etc.



Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

Ref. 1

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑪ 公開特許公報(A)

昭63-17825

⑫ Int.Cl.⁴

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)1月25日

A 61 K 31/20
31/23
// C 07 C 59/42
69/732

ADA
ADT

7330-4C
7330-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全5頁)

⑭ 発明の名称 創傷治癒促進剤

⑮ 特 願 昭61-162043

⑯ 出 願 昭61(1986)7月11日

⑰ 発 明 者 大 津 晶

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社生物医学研究所内

⑱ 発 明 者 羽 里 篤 夫

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社生物医学研究所内

⑲ 発 明 者 黒 住 精 二

東京都日野市旭が丘4丁目3番2号 帝人株式会社生物医学研究所内

⑳ 出 願 人 帝 人 株 式 会 社

大阪府大阪市東区南本町1丁目11番地

㉑ 代 理 人 弁 理 士 前 田 純 博

明 細 書

選 剤。

3. 発明の詳細な説明

<産業上の利用分野>

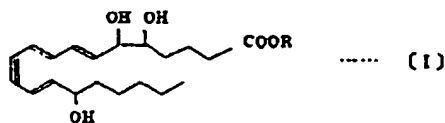
本発明は、一般式〔I〕

1. 発明の名称

創 傷 治 癒 促 進 剤

2. 特許請求の範囲

1. 一般式〔I〕



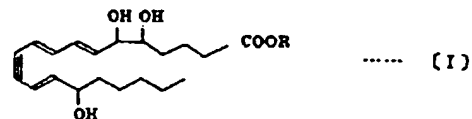
〔式中、Rは水素原子、C₁～C₂₀アルキル基又は1当量のカチオンを表わす。〕

で表わされる脂肪酸類を有効成分として含有することを特徴とする創傷治癒促進剤。

2. 上記式〔I〕において、Rがメチル基である特許請求の範囲第1項記載の創傷治癒促進剤。

3. 上記式〔I〕において、Rが水素原子である特許請求の範囲第1項記載の創傷治癒促進剤。

4. 上記式〔I〕において、Rがナトリウム原子である特許請求の範囲第1項記載の創傷治癒促



〔式中、Rは水素原子、C₁～C₂₀アルキル基または1当量のカチオンを表わす。〕

で表わされる脂肪酸類を有効成分として含有することを特徴とする創傷治癒促進剤に関するものである。

<従来技術>

手術あるいは交通事故等で人体が受傷した場合、治療と言えば、受傷部を的確縫合し、しかる後は生体の自然の回復力によって傷口が治癒するのを待つのが常法である。しかしながら、複雑な負傷及び大手術等で傷が深くかつ大きい場合には、これでは回復までに長時間を要し、痛みを初めとし

た患者の苦痛は並み大抵のものでなく、また細菌感染による傷の悪化も懸念される。このような症例では、傷の治療を人為的に早めてやることが望まれるが、現在の治療方針では、痛みに対しては鎮痛剤を、感染の危険に対しては抗生物質を処方するといった対症療法に終始するばかりで、傷の修復そのものを早めるといった試みは全くといって良いほどなされていない。

薬理学者によると、傷の修復には血管の新生が必須であり、血管の新性能の高い固体ほど回復も早いことが示唆されている。したがって血管の新生をうながす薬剤は傷の修復を早め、患者の病態期間を軽減する新規な創傷治療促進剤として大変有用であると考えられる。血管を新生させる物質としてはすでに、ガン細胞由来血管新生因子、ヒドロキシエイコサテトラエン酸、ロイコトリエン D₄ 等が知られているが、これらは生体内微量成分で大量調整が難しいのみならず起炎性、気道収縮性等の副作用を有するため、創傷治療促進剤として満足すべきものではない。

す。C₁ ~ C_n のアルキル基としては、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、iso-プロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等の直鎖状又は分岐状のものを挙げることができる。1当量のカチオンとしては例えば Na⁺、K⁺ などのアルカリ金属カチオン；1/2 Ca²⁺、1/2 Mg²⁺、1/3 Al³⁺ などの2価もしくは3価の金属カチオン；アンモニウムイオン、テトラメチルアンモニウムイオン等のアンモニウムカチオンなどが挙げられる。Rとしては特に水素原子、メチル基、ナトリウム原子が好ましい。

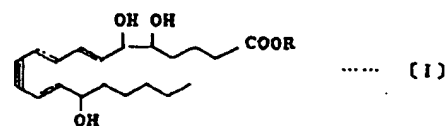
上記式〔I〕において5、6位の炭素原子は不斉炭素であり、(5R, 6R)、(5R, 6S)、(5S, 6R)、(5S, 6S)のいずれか1つの立体配置をもち、一方15位の炭素も不斉炭素であり(15R)、(15S)のいずれか1つの立体配置をもつ。本発明における化合物の立体配置は5位、6位、15位において上記した立体配置のいす

＜発明が解決しようとする問題点＞

かかる現状において本発明者らは新規な創傷治療促進剤を開発すべく鋭意研究を重ねた結果、下記一般式〔I〕で表わされる脂肪酸及びその塩、またはエステルが血管新生作用を有し、創傷治療促進剤として有効に使用しうることを見出した。本発明は斯かる知見に基づき完成されたものである。

＜問題点を解決するための手段＞

即ち、本発明は一般式〔I〕

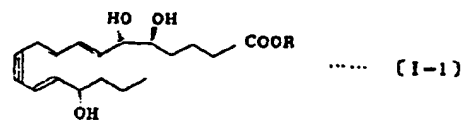


〔式中、Rは水素原子、C₁ ~ C_n アルキル基又は1当量のカチオンを表わす。〕

で表わされる脂肪酸類を有効成分として含有することを特徴とする創傷治療促進剤である。

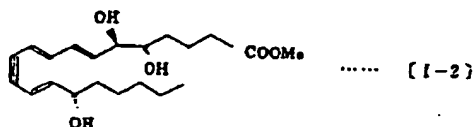
上記式〔I〕において、Rは水素原子、C₁ ~ C_n のアルキル基、又は1当量のカチオンを表わ

れか1つまたはそれらの任意の割合の混合物を表わすが、特に下記式〔I-1〕



〔式中、Rの定義は前記定義に同じ。〕

で表わされる化合物、下記式〔I-2〕



〔式中、Rの定義は前記定義に同じ。〕

で表わされる化合物が好ましい。

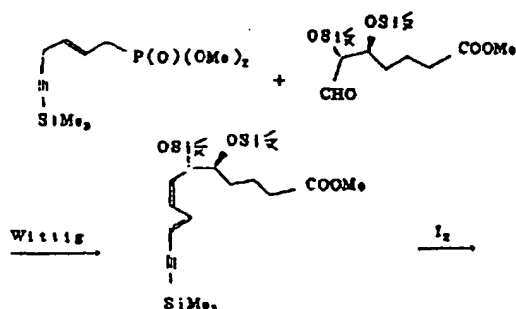
本発明により提供される脂肪酸類の好ましい具体例を挙げれば、例えば以下の化合物が挙げられる。

(1) (5S, 6S, 15S) トリヒドロキシエイコリー-7,9,13-トリエン-11-イン酸メチルエステル

(2) (5S, 6R, 15S) トリヒドロキシエイ
コサ-7,9,13-トリエン-11-イン酸メチルエ
ステル。

上記式 [I] で表わされる脂肪酸類は下記チャ
ート1に示すルートにより合成され、それ自体公
知 [ケー・シー・ニコラウ (K. C. Nicolaou) ら
ジャーナル・オブ・ザ・アメリカン・ケミカル・
ソサエティー (J. Am. Chem. Soc.), 107,
7515 (1985)] の化合物であるが、これらの化合物
が創傷治癒促進作用を有していることは本発明で
初めて明らかにされた事実である。

チャート1

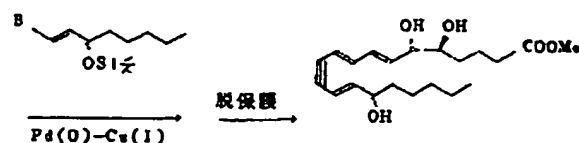
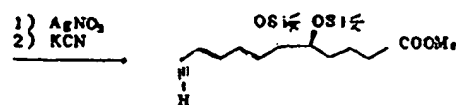


のような固形製剤においては1つまたはそれ以上
の活性物質が少くとも1つの薬学的に許容しうる
担体、例えばよく用いられる重炭酸ナトリウム、
炭酸カルシウム、バレイショデンプン、ショ糖、
マンニトール、カルボキシメチルセルロースなど
と混合される。製剤操作は常法に従って行われる
が、上記以外の製剤化のための添加剤、例えばス
テアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウ
ム、グリセリンのような潤滑剤を含有していても
よい。

経口投与のための液体製剤は、例えば乳濁剤、
溶液剤、懸濁剤、シロップ剤あるいはキシル剤を
含む。これらの製剤は一般的に用いられる薬学的
に許容しうる担体、例えば水あるいは流動パラフ
インを含む。

ココナツ油、分画ココナツ油、大豆油、ト
ウモロコシ油等の油性基剤を担体として用いるこ
ともできる。

経口投与のための腸溶性製剤は、上記の如き固
形製剤に、例えばセルロースアセートフタレー



本発明の活性化合物は創傷を有する人または人
以外の動物に対し治療のために投与することがで
きる。

本発明の活性化合物は患者の術後切創、交通事
故等による切創、裂創、刺創、さっ過創等の治癒
のために投与することができる。

本発明の創傷治癒促進剤は有効成分化合物単独
でも投与しうるが、通常製剤の担体と共に製剤組
成分の形態で投与される。

経口投与のためには、固形製剤あるいは液体製
剤とすることができる。固形製剤としては、例え
ば錠剤、丸剤、散剤、あるいは顆粒剤がある。こ

ト、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレ
ート、ポリビニルアルコールフタレート、スチレ
ン無水マレイン酸共重合体あるいはメタクリル酸、
メタクリル酸メチル共重合体の如き腸溶性物質の
有機溶媒あるいは水中溶液を吹き付けて腸溶性被
覆をほどこして製造される。散剤、顆粒剤などの
腸溶性固形製剤はカプセルで包むこともできる。

本明細書における薬学的に許容しうる担体には、
その他通常必要により用いられる補助剤、芳香剤、
安定剤、あるいは防腐剤を含む。

液体製剤はゼラチンのような吸収される物質で
つくられたカプセルに入れて投与してもよい。

非経口投与の製剤は、無菌の水性的あるいは非水
溶性液剤、懸濁剤、または乳濁剤として与えられ
る。非水性の溶液または懸濁剤は例えばプロピレ
ングリコール、ポリエチレングリコールまたはオ
リーブ油のような植物油、オレイン酸エチルのよ
うな注射しうる有機酸エステルを薬学的に許容し
うる担体とする。このような製剤はまた、防腐剤、
潤滑剤、乳化剤、分散剤、安定剤のような補助剤

を含むことができる。これらの溶剤、懸濁剤および乳濁剤は、例えばバクテリア保留フィルターをとおり過、殺菌剤の配合、あるいは照射等の処理を適宜行なうことによって無菌化できる。無菌の固形製剤を製造し、使用直前に無菌水または無菌の注射用溶媒に溶解して使用することができる。

また本発明化合物は、 α 、 β 又は γ -サイクロデキストリンあるいはメチル化サイクロデキストリン等と包接化合物を形成せしめて用いることもできる。

経皮投与の剤型としては例えば軟膏剤などが挙げられ、これらは特に本発明化合物にとって好ましい剤型である。これらは通常の方法によって成型される。

製剤組成中に含有させるべき有効成分化合物の量は特に限定されず広範囲に適宜選択されるが通常全組成中0.01重量%以上とされる。また製剤の投与量は、投与方法、患者の症状等に応じて適宜に選択されるが、一般的には有効成分化合物

を0.1～200mg/kg、好ましくは1～100mg/kg程度に投与される。

<実施例>

以下実施例を挙げて本発明を具体的に説明する。

実施例1

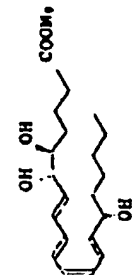
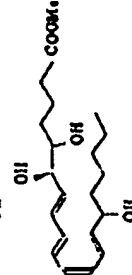
本発明化合物の血管新生促進活性の測定を文献[キャンサー・リサーチ(Cancer Research), 36, 110(1976)]に準じた方法により行なった。

即ち、授精後8日後のニワトリ授精卵殻にウイルス接種法に準じて穴をあけ、漿膜と卵殻膜の間に人工気室を作成する。人工気室真上の卵殻に1cm角のスリットを作成し、スリットから本発明有効成分をしみ込ませた直径6mmのガラスファイバーフィルターを接種する。続いて卵器内に4日間ふ置し、5日目に周辺漿尿膜を含めてフィルターを切り取り、フィルター周辺あるいはフィルター表面中央部に向かって新生してくる血管の数を調べた。

新生血管の数、長さ等に応じて陽性、疑陽性、陰性の3段階にクラス分けした。

この実験は1 μ g/卵となるように本発明化合物エタノール溶液をフィルターに浸漬乾燥し、ニワトリ授精卵(8日齢)漿尿膜に接種し、5日後にフィルターを漿尿膜ごと取り出し、血管新生度を調べたものである。結果は表-1に示したとおりである。表-1から明らかのように本発明化合物が血管新生作用を有することがわかる。

表-1

活性化合物	投与量 (μ g/卵)	血管新生作用		陽性率 (%)
		陽性	陰性	
コントロール (エタノール)	—	0	3	0
	1	5	7	42
	1	2	7	20

実施例 2

(5S, 6S, 15S)トリヒドロキシエイコサ
 -7,9,13-トリエン-11-イン酸メチルエステル
 2mgを取り、これを製水軟膏(白色ワセリン、ス
 テアリルアルコール、プロピレングリコール、ラ
 ウリル硫酸ナトリウム、パラオキシ安息香酸エチ
 ル、パラオキシ安息香酸プロピル)100mg とよく
 混合して均一な軟膏とした。

特許出願人 帝人株式会社
 代理人 弁理士 前田 純 郎



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.